FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966 — POUR LE — 584 n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Edmond RAHARISON

né le 27 juin 1926 à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEMOGLOBINOSE SC

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966 POUR LE n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Edmond RAHARISON

né le 27 juin 1926 à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEMOGLOBINOSE SC

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

En hommage de tendresse filiale.

A ma femme,

A mes enfants,

Toute ma tendresse.

A mes frères et soeurs,

beaux-frères et belles-soeurs.

A ma famille.

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546822_0032

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies
du Sang à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Robert LACOURBE

Médecin-Directeur de l'Hôpital International de l'Université de Paris,

Son enseignement, ses conseils éclairés, sa constante sollicitude nous ont été précieux au cours de nos études,

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement et de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Jacques CHASSIGNEUX

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et guidé dans son élaboration,

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe TRIC

Médecin-assistant à l'Hôpital International de l'Université de Paris,

Qu'il trouve ici, l'expression de notre profonde reconnaissance pour ses conseils judicieux et la franche et fructueuse collaboration qu'il nous a apportée dans ce travail.

A Monsieur le Docteur José REMY

A Monsieur le Docteur André RACT

A Monsieur le Docteur BEAUD

Que nous remercions tout particulièrement, en nous permettant, par leur concours bienveillant, de réaliser cette étude.

A l'Organisation Mondiale de la Santé,

Qui nous a aidé matériellement pendant
nos études universitaires.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de Paris
et de l'Ecole de Médecine de Tananarive.

I N T R O D U C T I O N

L'Hôpital de l'Université de Paris recrute la plupart de ses malades parmi les étudiants de plus de 80 Pays qui constituent ainsi une clientèle très variée. Ce qui nous a permis de voir plus particulièrement un très grand nombre de Noirs de l'Afrique Occidentale où il existe une fréquence importante d'hémoglobinopathies.

Parmi celles-ci, l'hémoglobinose S et l'hémoglobinose C sont souvent rencontrées.

Par contre, l'hémoglobine SC est d'une relative rareté. C'est la raison qui nous a amené à entreprendre ce travail, à l'occasion de trois observations d'hémoglobinoses SC qui ont posé des problèmes diagnostiques parfois difficiles.

HEMOGLOBINE NORMALE

L'hémoglobine est une hétéroprotéine composée d'une copule protéinique, la globine et d'un groupement prosthétique, le protohème.

Celui-ci est constitué par un cycle tétrapyrolique, la protoporphyrine, renfermant un atome de fer bivalent. Le fer est coordonné, d'une part aux quatre azotes pyrroliques et, d'autre part, par une cinquième liaison coordinative à un groupe azoté de la globine. Par sa 6e valence de coordination, le fer se combine réversiblement avec l'oxygène moléculaire (1).

Cette fixation réversible de l'oxygène n'a lieu que lorsque l'hème est combiné à la globine naturelle.

La molécule d'hémoglobine est formée de 4 subunités, chacune renfermant une longue chaîne polypeptidique et un groupe d'hème. Il existe un véritable remaniement structural des 4 subunités hémoglobiniques, lors du passage de l'état oxygéné à l'état réduit. L'affinité pour l'oxygène est donc sous la dépendance de la structure moléculaire de l'hémoglobine entière.

On a décelé la présence de différentes hémoglobines chez le même individu. On a reconnu ainsi chez l'homme une hémoglobine foetale et une hémoglobine adulte.

L'hémoglobine foetale dont un des caractères analytiques est sa relative résistance à la dénaturation pour une solution alcaline, constitue à la naissance 70 à 80 % du pigment sanguin. Sa quantité diminue rapidement pour tomber à 1 % à l'âge de un an.

La variété principale désignée par la lettre A ou A_1 constitue 95 % du pigment total accompagnée de fractions mineures : l'hémoglobine A_2 (2 à 4 %) et l'hémoglobine A_3.

SHROEDER et ses collaborateurs ont noté, en 1960, que l'hémoglobine A_1 est formée de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes α et 2 chaînes β . Chaque demi-molécule renferme une chaîne α et une chaîne.

C'est ainsi qu'on peut écrire pour l'hémoglobine $A_1 = \alpha_2^{A_1} \beta_2^{A_1}$

L'hémoglobine foetale renferme 2 chaînes α identiques à celles de l'hémoglobine A_1 et 2 chaînes $\gamma = \alpha_2^{A_1} \gamma_2^{F}$ et l'hémoglobine A_2, 2 chaînes α et 2 chaînes $\delta = \alpha_2^{A_1} \delta_2^{A_2}$

La composition chimique des 2 chaînes α et β de l'hémoglobine adulte majeure (A_1) a été complètement élucidée. Le principe de la technique employée a été le suivant : après séparation du pigment par abaissement de pH, en demi-molécules, celles-ci sont soumises à la digestion par la trypsine. Cette enzyme qui attaque rapidement l'hémoglobine préalablement dénaturée par la chaleur, scinde la protéine à des endroits précis, notamment au niveau du carboxyl de l'arginine et de la lysine.

Comme l'ont montré HIEL et ses collaborateurs en 1963, les chaînes α et β sont respectivement constituées par 141 et 146 acides aminés. La globine entière renferme donc environ 600 acides aminés. Leurs séquences, dans les 2 variétés de chaînes, sont semblables mais non identiques. L'emplacement de 64 amino-acides est symétrique, celui des 16 autres est semblable en ce sens que ces amino-acides de la chaîne α correspondent dans la chaîne β aux amino-acides de structure assez rapprochés (le glycocolle à l'alanine, la sérine à la thréonine, etc ...)

Les 61 autres positions sont occupées dans les 2 chaînes par des amino-acides très dissemblables. La chaîne α commence par une séquence Val-leu, la chaîne β par une séquence val-his-leu.

La composition chimique de l'hémoglobine foetale et celle de l'hémoglobine A_2 et A_3 sont bien moins connues.

La chaine de l'hémoglobine F renferme 3 à 4 isoleucines, amino-acides qui ne figurent pas dans l'hémoglobine A_1. D'autre part, la chaine γ commence par le glycocolle et non par la valine comme la chaine β. Pour A_2, la chaine γ ne diffère de la chaine β que par substitution de 4 ou 5 acides aminés.

Il ne semble pas exister une différence en acides aminés entre l'hémoglobine A_1 et l'hémoglobine A_3, mais seulement une modification stérique de ce dernier pigment dans ses chaines β. Cette modification se produirait au cours du vieillissement des globules rouges et représenterait un phénomène de senescence (1).

HEMOGLOBINES ANORMALES

C'est en 1949 que PAULING, ITANO, SINGER et WELLES ont découvert une hémoglobine anormale par son comportement électrophorétique.

C'est l'hémoglobine S (SICKLE SELL), ainsi appelée car elle s'accompagne,à l'état réduit, de la falciformation des globules rouges et responsable de l'anémie héréditaire décrite par HERRICK en 1910, sous le nom d'anémie falciforme ou drépanocytaire.

A la suite de ces observations princeps de PAULING et COLL, on a rapidement découvert toute une série d'hémoglobines anormales : hémoglobines C, E, J, G, I, J, etc ...

Pour reconnaître ces hémoglobines anormales, la méthode la plus couramment utilisée est l'électrophorèse sur papier. Les globules rouges sont séparés du plasma par centrifugation et hémolysés par l'eau distillée. On fait barboter l'oxyde de carbone et l'on soumet la carboxyhémoglobine ainsi obtenue à l'électrophorèse sur papier, dans un milieu tampon véronal à pH 8,6 et à une très faible force ionique.

Toutes les études génétiques qui ont été effectuées indiquent que chaque hémoglobine anormale est sous la commande d'un gène qui lui est particulier. Et les anomalies héréditaires actuellement connues sont de 4 sortes : (8)

1°/ apparition d'une hémoglobine dans laquelle les chaines α ou β sont le siège d'une substitution d'un acide aminé. Cette nouvelle hémoglobine remplaçant partiellement ou totalement l'hémoglobine A.

2°/ persistance anormale d'une hémoglobine foetale normale.

3°/ augmentation anormale du taux d'une fraction mineure de l'hémoglobine (hémoglobine A_2, hémoglobine A_3).

4°/ apparition d'une hémoglobine comportant un arrangement anormal de chaines normales.

La première anomalie intéresse un grand nombre d'hémoglobines anormales et consiste souvent dans le remplacement d'un seul amino-acide d'une chaine par un autre.

Les hémoglobines anormales les mieux étudiées présentent des modifications au niveau des chaines β .

Dans l'hémoglobine E, par exemple, le changement structural est localisé au 26e peptide des chaines β où l'acide glutamique est remplacé par la lysine.

Hb A_1 ... Val-asp-val-asp-glu-val-gly-gly-glu-ala-leu

Hb E ... Val-asp-val-asp-glu-val-gly-gly-lyst-ala-leu

Dans certaines hémoglobines anormales, le remaniement porte sur les chaines α . C'est le cas de l'hémoglobine I ou de l'hémoglobine G, variété HONOLULU.

HEMOGLOBINE S et C

Les hémoglobines S et C nous intéressent plus particulièrement car elles sont responsables de l'hémoglobinose SC.

Ces deux hémoglobines présentent des modifications au niveau des chaines β . Les molécules hémoglobiniques sont donc formées de deux chaines α normales et de deux chaines β spécifiquement modifiées.

Pour ces deux hémoglobines, la modification chimique concerne le 4e peptide comme l'indique le tableau suivant :

Hémoglobine A_1 ... VAL - $Hist^+$ - Leu-thre - pro; glu: glu-lys^+
Hémoglobine S ... Val - $Hist^+$ - Leu-thre - pro; val: glu-lys^+
Hémoglobine C ... Val - $Hist^+$ - Leu-thre - pro; lys^+:glu-lys^+

Dans les hémoglobines S et C, le premier acide glutamique est remplacé respectivement par une molécule de valine et une molécule de lysine.

Par ce remplacement d'un acide décarboxyle par un acide aminé neutre dans les 2 chaines des molécules de l'hémoglobine S, celles-ci perdent ^{2} charges négatives, ce qui explique leur déplacement ralenti vers le pôle positif au cours de l'électrophorèse.

La lysine apporte une charge positive, ce qui explique que la mobilité électrophorétique de l'hémoglobine C est encore plus faible que celle de l'hémoglobine.S.

CONTROLE GENETIQUE DE L'HEMOGLOBINO SYNTHESE

Ces anomalies sont d'origine génétique et se transmettent suivant le mode mendelien autosomique.

D'après les concepts de la génétique physiologique, ce qu'on appelle un gène correspond à une unité fonctionnelle, le "cistron" qui contrôle la synthèse d'une chaîne polypeptidique et d'une seule (théorie du moule). S'il en est bien ainsi, quatre cistrons gouvernent la synthèse de chacune des quatre chaînes polyptidiques α , β , γ et δ qui participent à la formation des hémoglobines A, A_2 et F. Ces cistrons sont donc appelés α , β , γ et δ . Le cistron α est indépendant des cistrons β et δ qui sont liés entre eux. La position de γ est inconnue (5). La composition des séquences d'acides aminés est sous la dépendance de ces gènes de structure. Ce sont eux qui conditionnent l'apparition d'une hémoglobine anormale.

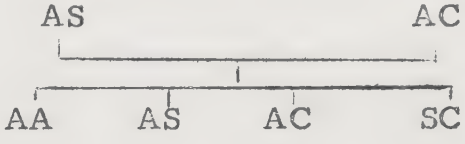
A partir de ces données, le génotype d'un sujet normal peut être représenté ainsi : $\frac{\alpha^A}{\alpha^A}\ \frac{\beta^A}{\beta^A}$

Nous étudierons plus particulièrement l'hémoglobine S et C.

Dans l'hémoglobinose S, l'hétérozygote dont le génotype est $\frac{\alpha^A}{\alpha^A}\ \frac{\beta^A}{\beta^S}$ possède les 2 hémoglobines A et S. Dans l'hémoglobine C, le génotype de l'hétérozygote est représenté par $\frac{\alpha^A}{\alpha^A}\ \frac{\beta^A}{\beta^C}$. Les chaînes α normales étant communes aux 2 hémoglobines, nous pouvons simplifier la représentation de la transmission génétique des hémoglobinoses S et C en écrivant AS et AC.

Les mutations responsables des hémoglobines S et C sont alléliques. En effet, toutes les mutations β sont allèles. Ce qui est en bonne concordance avec le fait, mentionné plus haut, selon lequel le même acide aminé, dans ces 2 hémoglobines anormales, se trouve remplacé par un autre sur la chaîne β .

De plus, les 2 hémoglobines S et C se substituent sur la même chaîne β en donnant l'hémoglobine SC. C'est ce que l'on observe dans l'hémoglobine des doubles hétérozygotes SC issus de parents hétérozygotes pour l'hémoglobine S et l'hémoglobine C dont la descendance se répartit ainsi :



Ceci s'oppose à la transmission génétique de l'hémoglobine S et l'hémoglobine D α par exemple, où les 2 hémoglobines anormales sont substituées sur des chaînes différentes.

Notons que chez les hétérozygotes AS et AC, la proportion de l'hémoglobine anormale est toujours inférieure à celle de l'hémoglobine A. Par contre, un sujet hétérozygote, pour une double mutation affectant la même chaîne, ne peut synthétiser une hémoglobine anormale adulte et chaque pigment anormal représente 50 % de la totalité de l'hémoglobine. De fait, les sujets hétérozygotes SC n'ont pas d'hémoglobine A.

ETUDE CLINIQUE

Comme l'hémoglobinose SC est une double hétérozygotie S + C, on peut retrouver les caractères phénotypiques de ces 2 hémoglobines chez le même individu porteur de cette tare.

Cliniquement l'hémoglibinose SC peut donc être le résultat de l'association symptomatologique de l'hémoglobinose S et de l'hémoglobinose C, en dehors des signes qui lui sont propres.

Par ailleurs, les signes cliniques sont plus accentués que dans les formes hétérozygotes simples S ou C, mais le sont moins que dans les formes homozygotes ou drepanocytose majeure (11).

Le début des manifestations cliniques de l'hémoglobinose SC est d'autant plus précoce que la maladie sera plus sévère, c'est-à-dire qu'il se place parfois dès la première année de la vie.

- L'Anémie -

L'anémie est discrète ou absente. C'est une anémie hémolytique. L'examen systématique peut révéler un subictère conjonctival. Les urines foncées contiennent de l'urobiline et l'examen de sang indique une augmentation de la bilirubine indirecte.

Cette anémie est observée dans l'enfance dans un peu moins de 50 % des cas.

Certains malades porteurs de cette tare ne présentent jamais d'anémie. Cependant, des épisodes hémolytiques transitoires se produisent, mais la déglobulisation est compensée par une hyperplasie de la moelle osseuse (20).

- Le coeur :

Contrairement à ce qui se passe au cours de la sicklanémie, on n'observe guère d'atteinte cardiaque dans l'hémoglobinose SC.

- La rate :

Dans la majorité des cas, la rate est hypertrophique, hyperplasique et peut être le siège de thrombose, le ralentissement circulatoire dans les sinusoïdes provoquant l'hypoxie et la falciformation des globules rouges. Ces infarctus successifs, peu fréquents et moins graves que dans la sicklanémie n'amènent pas, comme chez cette dernière, la rétraction cicatricielle de l'organe.

- Le foie :

Il peut exister une hépatomégalie discrète et une perturbation de certains tests fonctionnels hépatiques. Comme dans d'autres anémies hémolytiques congénitales, la vésicule biliaire est quelquefois remplie de calculs de bilirubinate de calcium.

Les ulcères de jambes sont décrits dans l'hémoglobinose SC comme chez les sicklanémiques, mais avec une moindre fréquence. Ils siègent au tiers inférieur de la jambe surtout au niveau des malléoles. Unis ou bilatéraux, ils sont superficiels, étendus, peu douloureux, à contours sinueux, à bord taillés à pic et à fond sanieux. Quand ils guérissent, la peau est atrophique, achromique et entourée d'un liseré hyperpigmenté.

- Modifications osseuses :

Les altérations osseuses dans l'hémoglobinose SC sont rares. Quand elles existent, elles répondent à la description qu'en ont fait G. PIETERS et C. LAMBOTTE au cours de la sicklanémie (17).

Elles relèvent de deux mécanismes :

1°/ modifications osseuses liées à l'anémie hémolytique.

Elles sont dues au développement intense de la moelle osseuse.

Elles frappent l'attention au niveau de la face et du crâne. Le crâne est volumineux, parfois turricéphale ou natiforme.

A l'examen radiographique osseux :

- le crâne : on observe un élargissement de la diploë, un épaississement localisé du frontal ou des pariétaux, une modification de structure; aspect en verre dépoli ou pseudo-pagétoïde. Une altération classique est le crâne en brosse ou en forêts d'aiguilles.

- la colonne vertébrale : les corps vertébraux sont biconcaves, aplatis, élargis avec des aires d'ostéoporose ou des taches de sclérose (aspect en diabolo très caractéristique). Ils peuvent être effondrés ou le siège de spondylose ou de séquelles de spondylose.

- les os longs : on y observe une ostéoporose diffuse, un amincissement des corticales et au niveau des

...

petits os longs, une soufflure de la diaphyse avec images lacunaires.

Chez l'adulte, on peut trouver une ostéo-sclérose endocorticale pouvant entraîner une oblitération de la cavité médullaire.

2°/ Modifications osseuses d'origine hémato-vasculaire

Les modifications osseuses d'origine hémato-vasculaire peuvent être aigües, subaigües ou chroniques.

a) Les modifications aigües ou subaigües sont liées à la thrombose des petits vaisseaux et des capillaires en entraînant des aires d'infarcissement de l'os, des zones de nécroses avec images d'ostéolyse.

Le syndrome des extrémités (Hand foot syndrome) est caractérisé par le gonflement des extrémités chez le nourrisson, avec une fréquence maximum entre 6 et 12 mois. Ce gonflement est tendu, douloureux et chaud et il siège essentiellement à la partie antérieure du dos des pieds, au dos des mains et au niveau de la première phalange des doigts. Il s'accompagne souvent de fièvre, au moins durant les premiers jours.

Radiologiquement, l'os est élargi, la corticale amincie, il existe des zones d'ostéolyse ou de véritables géodes et une réaction périostée.

On retrouve ces signes cliniques et radiologiques chez un jeune malade dont l'histoire a été rapportée par Maurice LAMY et collaborateurs (4).

L'atteinte des segments proximaux des membres apparaît depuis la fin de la 2e année jusque vers l'âge de 8 à 10 ans.

On observe des gonflements d'origine osseuse, siégeant au niveau des segments proximaux des membres : bras, jambe, avant-bras, cuisse. Les gonflements sont plus souvent bilatéraux.

Les modifications radiologiques se présentent comme des géodes ou des micro-géodes, des encoches métaphysaires avec périostose. Dans certains cas, il y a une participation de l'articulation voisine.

Dans la majorité des cas, ces gonflements disparaissent sans séquelles.

b) Altérations chroniques d'origine hémato-vasculaire :

Les altérations ostéo-articulaires d'allure chronique s'observent chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune. Elles se présentent comme une nécrose aseptique de la tête fémorale ou de la tête humérale. Et cette lésion osseuse est plus commune dans l'hémoglobinose SC que dans la sicklanémie.

Les radiographies objectivent une zone d'ostéolyse et parfois de sclérose et le processus peut aboutir à la lyse de la tête épiphysaire. L'atteinte du genou simule une meniscite récidivante. On retient comme pathogénie de ces lésions la répétition de microthromboses dans une région osseuse ou ostéo-articulaire.

Des anomalies radiologiques analogues sont retrouvées dans l'observation d'un hétérozygote SC rapportée par H. BLOCH MICHEL, J. CAUCHOIX et M. BENOIST, à savoir des lésions arthrosiques très évoluées des deux hanches, un aspect irrégulier, déformé et aplati des têtes fémorales, une ostéoporose de l'ensemble du rachis lombaire, un épaississement de la corticale des fémurs et en certains endroits, un remaniement pagétoïde des travées osseuses (3).

c) Infections osseuses :

Ces malades possèdent une susceptibilité particulière aux infections osseuses. Les localisations des ostéites ou des ostéomyélites sont celles des atteintes osseuses non infectieuses; ostéomyélites des métatarsiens, métacarpiens et phalanges chez le jeune nourrisson et ostéomyélites des os desjambes, des avant-bras, des cuisses chez le grand enfant.

Le germe en cause peut être le staphylocoque mais, classiquement, l'ostéomyélite est due aux salmonelles.

Crises paroxystiques :

Des épisodes paroxystiques de déglobulisation ponctuent quelquefois l'évolution de l'hémoglobinose SC. Ils peuvent survenir en apparence spontanément; le plus souvent, ils sont provoqués par une cause déclenchante : l'influence de la grossesse et de l'accouchement est très significative chez les femmes porteuses d'hémoglobinose SC.

Complications :

1°/ Les syndromes abdominaux aigüs :

Ils sont fréquemment décrits au cours de l'hémoglobinose SC.

La crise abdominale est probablement déterminée par des accidents vasculaires au niveau de la circulation mésentérique. Elle siège au niveau de la grande cavité abdominale avec prédominance possible de symptomes dans une région. Elle est parfois accompagnée de météorisme, de tension de la paroi et d'un arrêt des matières.

Ce début aigu et douloureux simule une appendicite, une perforation d'ulcère, une pancréatite et parfois un iléus ou une invanginations intestinale. L'abstention chirurgicale

doit être de règle car ces malades supportent mal l'anesthésie et le choc opératoire.

2°/ Infarctus spléniques :

L'infarctus splénique se traduit par une douleur aigüe au niveau de l'hypocondre gauche, douleur accrue par les mouvements respiratoires. Il est possible de le voir survenir au cours de vols en avion (cabine non pressurisée) à haute altitude chez les doubles hétérozygotes SC ou chez les hétérozygotes simples (hémoglobinose AS).

3°/ Les abcès spléniques :

Ils se voient chez les doubles hétérozygotes SC, soit chez les sicklémiques ou chez les thalasso-drépanocytaires.

Ce sont des abcès pyo-gazeux.

La pathogénie paraît claire. Stase, thrombose et infarctus au niveau de la rate; une infection secondaire devrait logiquement intervenir dans un certain nombre de cas, ainsi que cela se passe pour la pathologie osseuse.

4°/ Les infarctus pulmonaires sont difficiles à différencier d'une pneumopathie infectieuse. Ils ne sont pas rares au cours de l'hémoglobinose SC. CASSIUS de LUIVAL et YOYO ont rapporté un cas d'hémoglobinose SC révélé par un infarctus pulmonaire.

GIRAUD et ses collaborateurs ont publié le cas d'un double hétérozygote SC présentant une pneumopathie récidivante dont l'image radiologique n'a disparu complètement, malgré la médication anti-infectieuse, qu'à partir du moment où l'anémie a été corrigée par la transfusion sanguine (15).

Mais la maladie SC est surtout fertile en accidents parfois mortels pendant la grossesse et le post-partum.

SMITH et CONLEY, les premiers, montraient que la combinaison de l'hémoglobine S avec l'hémoglobine C est dangereuse au cours de la grossesse et de l'accouchement. Ils s'apercevaient qu'une aggravation de l'anémie survenait durant le dernier trimestre. Et des malades à l'hémoglobinose SC étaient mortes très peu de temps après la délivrance.

En général, la mortalité est signalée dans deux circonstances :

1) celle survenant avant les trois derniers mois et due à une anémie grave,

2) celle survenant plus tard pendant la grossesse et le post-partum imputée à l'embolie médullaire ou pulmonaire ou d'autres organes.

W.J. FULLERTON, J.P. de V. HENDRICKSE et E.J.WATSON WILLIAMS, à la fin de leurs études sur 190 femmes enceintes à l'hémoglobine SC concluent que leur mortalité naturelle s'élève à 10 %. Ceci doit correspondre à l'élimination préférentielle des gènes de l'hémoglobinose S et C dans la population.

L'infarctus pulmonaire dans le dernier trimestre de la grossesse était remarqué par RAMEY, LARSON et Marc CORMACK, DIAMOND, CURTIS et REYNOLDS. Selon les mêmes auteurs et particulièrement pendant le travail, il y aurait une augmentation très marquée des crises douloureuses osseuses. Celles-ci étaient plus fréquentes lorsque le taux d'hémoglobine descend à moins de 8 g/100 ml.

Habituellement, l'anémie est associée à une érythropoièse mégaloblastique et répond partiellement à l'acide folique.

Fréquemment, cependant, une anémie normoblastique avec un taux d'hémoglobine de 7 à 9 g/100 ml a été observée.

Ces auteurs sont arrivés à la conclusion suivante : la haute fréquence d'une anémie mégaloblastique chez ces femmes enceintes résultait du besoin accru en acide folique pendant la grossesse. Des conclusions similaires ont été apportées par WATSON et WILLIAM en 1962, à la suite d'une étude faite sur des enfants nigériens à hémoglobine S homozygote. Et ce besoin en acide folique dans la maladie SC pourrait être considérable comme l'ont montré MOWITT, MAUGUM et PORTER en 1963.

Des crises hémolytiques pendant le dernier trimestre sont observées par GREER, COULEY et BERTHROG en 1963. W.J. FULLERTON et collaborateurs ont noté également dans 3 cas, immédiatement après l'accouchement, une hémolyse grave, sans douleur osseuse, accompagnée d'une augmentation rapide de la rate. Et ils pensent qu'il vaut mieux maintenir l'hémoglobine à un taux supérieur à 8 g/100 ml pour prévenir ces crises.

Il y a une fréquence marquée de crises douloureuses osseuses pendant le dernier mois et particulièrement pendant le travail. Elles seraient dues, au moins partiellement, à une baisse de la tension d'oxygène et du pH. Selon DIGGS, il est probable que la tendance à la falciformation intra-vasculaire est augmentée par une élévation de la viscosité sanguine.

La crise douloureuse osseuse n'est pas en elle-même léthale, mais elle est dangereuse à cause des complications emboliques qu'elle peut entrainer.

L'apparition d'une toxémie gravidique est extrêmement sérieuse chez les malades présentant une crise douloureuse osseuse, car une embolie pulmonaire peut venir la compliquer et emporter les malades.

- EXAMENS de LABORATOIRE :

L'hémogramme montre une légère anémie à tendance hypochrome et macrocytaire.

Au cours d'épisodes d'hémolyse aigüe, l'anémie peut être sévère. Elle est habituellement isochrome et normocytique. L'érythrobastose est alors à peu près constante. Le chiffre de réticulocytes est de 5 à 15 %, il dépend du degré évolutif de l'hémolyse. On peut trouver une hyperleucocytose et quand la destruction sanguine est importante, elle peut être marquée (10 000 à 30 000 ou plus de leucocytes par mm3). L'éosinophilie est fréquente et les monocytes peuvent être augmentés de nombre.

Le chiffre des plaquettes sanguines est également augmenté (300 000 à 500 000 par mm3). L'hémostase est normale.

Les cellules cibles sont prédominantes sur les frottis de sang et les drépanocytes sont absentes ou très rares. La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est un peu augmentée. Le test d'EMMEL indique une falciformation totale. Il est réalisé en introduisant une goutte de sang entre lame et lamelle, scellées à la paraffine et placées à l'étuve à 37°. La lecture au bout de 24 h visualise la falciformation des hématies. Celle-ci peut être accélérée par addition à la goutte de sang d'un corps réducteur. DALAND et CASTLE emploient le métabi-sulfite en solution à 2 %.

L'électrophorèse de l'hémoglobine objective la présence d'hémoglobine S, C et une petite quantité d'hémoglobine F (3 à 8 %).

L'enquête familiale montre que les parents sont porteurs du gène S et du gène C (AS ou SS, AC ou CC).

KAPLAN et collaborateurs ont établi en 1953 un tableau des signes hématologiques distinctifs des hémoglobinoses SS, SC et AS.

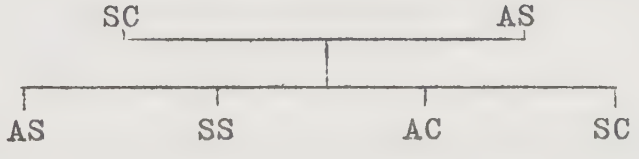
	SS	SC	AS
Anémie	grave	modérée	absente
Aspect des drépanocytes	filamenteux	variable	compact
Drépanocytes sur frottis	nombreux	rares	absents
Hypochromie	-	légère	-
Cellules cibles	7 à 50 %	40 à 85 %	moins de 10%
Leucocytose	élevée	normale ou peu élevée	normale
Réticulocytose	élevée	normale ou peu élevée	normale
Normoblastes	présents	absents	absents

TRAITEMENT

L'hémoglobinose SC est, en général, bien tolérée. On se borne à instituer un traitement symptomatique au moment des crises douloureuses osseuses, articulaires ou abdominales.

Certaines précautions doivent cependant être rappelées telle l'interdiction du vol en avion (cabine non pressurisée), l'ascension en haute altitude.

Et, dans la mesure du possible, on peut déconseiller aux doubles hétérozygotes SC le mariage avec des sujets porteurs d'une hémoglobine anormale pour éviter dans leur descendance un homozygotisme qui est toujours grave, surtout s'il s'agit d'une hémoglobinose S. En effet, dans ce cas, on compte parmi leurs enfants, 25 % d'hémoglobinopathie AS, 25 % de AC, 25 % de SC et 25 % de SS.



Et l'on sait que leur mariage avec des sujets à hémoglobine normale donnera des enfants dont 50 % sont porteurs d'une hémoglobine AS et 50 % d'une hémoglobine AC.

Etant donné la gravité de l'hémoglobinose SC au cours des derniers mois de la grossesse et de l'accouchement, un traitement actif a été tenté par certains auteurs. C'est ainsi que W.J. FULLERTON, J.P. de V HENDRICKSE et E.J. WATSON ont préconisé par mesure prophylactique, du sulfate de fer, de l'acide folique et des antipaludiques.

Par ailleurs, ils leur transfusent régulièrement du sang déplasmatisé chaque fois que le taux d'hémoglobine est inférieure à 6 g o/oo.

Les patientes qui ont des crises douloureuses osseuses dans les derniers mois de la grossesse, sont surveillées à l'Hôpital.

Aux femmes enceintes à terme, souffrant de douleurs osseuses, ils prescrivent des sédatifs, des antibiotiques à large spectre et l'héparinisation.

Toute malade au travail est, chaque fois, entièrement observée jusqu'à 24 h après la délivrance, en particulier le taux d'hémoglobine est estimé toutes les 6 h, la pression artérielle surveillée toutes les heures.

Si le taux d'hémoglobine descend de 2 mg/100 ml dans les 24 h, on procède à une transfusion sanguine.

L'hypertension artérielle et l'albuminurie commandent une transfusion sanguine et une héparinisation et si la malade n'a pas accouché, on pratique une césarienne. On donne alors du sulfate de protamine juste avant la section du cordon ombilical et on redonne de l'héparine quatre heures après la délivrance. On continue ce traitement jusqu'au 4e jour du post-partum ou jusqu'à ce que la douleur osseuse cesse.

Ils ont constaté, à l'issue de ce traitement, des résultats favorables, car sur une série de 17 malades, ils n'ont enregistré aucune mortalité alors qu'avant l'adoption de cette thépapeutique, 4 patientes étaient mortes sur 21.

- REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES -

Nous étudierons plus particulièrement le gène hémoglobine S et le gène hémoglobine C.

Le gène hémoglobine S :

En Afrique du Nord :

Les Berbères, en général, sont peu atteints par les hémoglobinoses. Ce sont les Arabo-barbères négrifiés ou métissés qui sont les vrais porteurs d'hémoglobinopathies. Chez les Berbères purs, le taux des hémoglobinoses S ou C est apparemment proportionnel au degré de nigriscence.

Au Sahara :

Sur 1 200 sujets d'appartenance ethnique diverses : 5,6 % sont porteurs d'hémoglobinoses.

Parmi les Touareg, les sujets négroïdes de la région d'El-Goléa, les Harratin, les Chaamba (arabes nomades) les Mozabites, on trouve des hémoglobinoses S, C ou K.

Dans les parties orientale et centrale du Sahara, chez les Toubou (Teda et Daza) les Khamadja analogues au Harratin, on ne rencontre que l'hémoglobinose S à un taux élevé de 9 à 27 %.

En Afrique :

C'est en Afrique Occidentale que les hémoglobinopathies sont les plus fréquentes. On trouve jusqu'à 30 % de

Ils ont constaté, à l'issue de ce traitement, des résultats favorables, car sur une série de 17 malades, ils n'ont enregistré aucune mortalité alors qu'avant l'adoption de cette thépapeutique, 4 patientes étaient mortes sur 21.

- REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES -

Nous étudierons plus particulièrement le gène hémoglobine S et le gène hémoglobine C.

Le gène hémoglobine S :

En Afrique du Nord :

Les Berbères, en général, sont peu atteints par les hémoglobinoses. Ce sont les Arabo-barbères négrifiés ou métissés qui sont les vrais porteurs d'hémoglobinopathies. Chez les Berbères purs, le taux des hémoglobinoses S ou C est apparemment proportionnel au degré de nigriscence.

Au Sahara :

Sur 1 200 sujets d'appartenance ethnique diverses : 5,6 % sont porteurs d'hémoglobinoses.

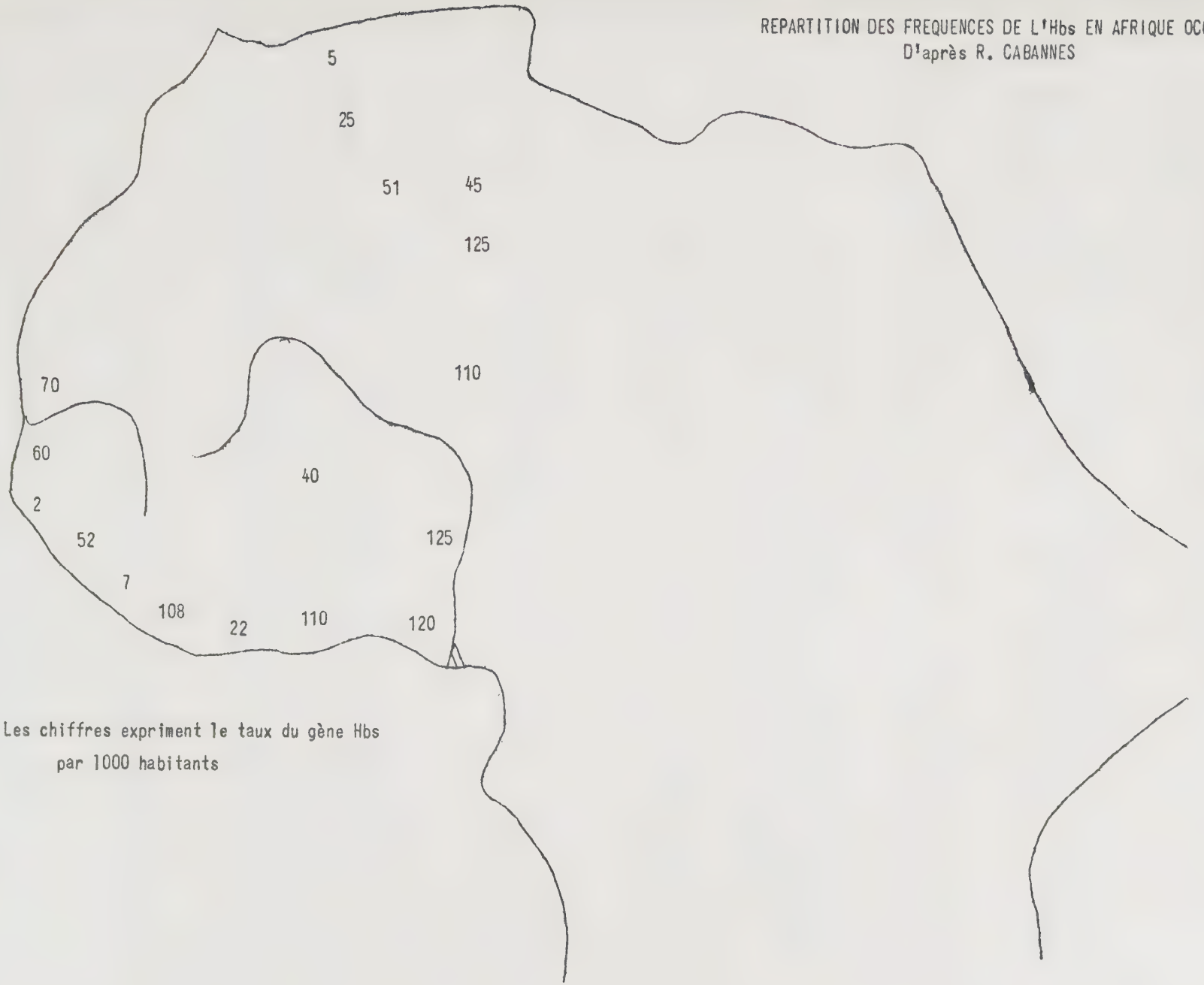
Parmi les Touareg, les sujets négroïdes de la région d'El-Goléa, les Harratin, les Chaamba (arabes nomades) les Mozabites, on trouve des hémoglobinoses S, C ou K.

Dans les parties orientale et centrale du Sahara, chez les Toubou (Teda et Daza) les Khamadja analogues au Harratin, on ne rencontre que l'hémoglobinose S à un taux élevé de 9 à 27 %.

En Afrique :

C'est en Afrique Occidentale que les hémoglobinopathies sont les plus fréquentes. On trouve jusqu'à 30 % de

REPARTITION DES FREQUENCES DE L'Hbs EN AFRIQUE OCCIDENTALE
D'après R. CABANNES



Les chiffres expriment le taux du gène Hbs
par 1000 habitants

sujets porteurs d'hémoglobines anormales dans certaines régions. Et la tare SC est surtout rencontrée dans cette partie de l'Afrique.

Le gène hémoglobine S est répandu depuis le Sud du Sahara jusqu'au Nord du Zambèze chez les Nègres non hamitiques avec une fréquence moyenne de 15 %.

Dans la zone pré-désertique du lac Tchad, au nord du Sénégal, la fréquence du gène est de 10 %.

Au Sud de ces territoires, la fréquence est variable mais il existe une forte concentration au Sénégal, en Gambie, en Côte d'Ivoire, au Ghana, Niger, Nigeria et le Cameroun.

Ailleurs, la proportion du gène S se situe entre 4 et 10 %, mais le maximum atteint chez les Ambas de l'Ouganda est de 45 %.

L'hémoglobine S peut être complètement absente dans des populations négroïdes typiques.

En Amérique :

L'anémie à hématies falciformes fut décrite par HERRICK en 1910, aux Etats-Unis, chez les Noirs Américains. Chez ces derniers, en effet, la fréquence de la sicklémie est de 8 % et celle de la sicklanémie de 0,2 %, mais la fréquence la plus importante s'observe en Caroline du Sud où elle atteint 13,5 %.

Chez les Indiens d'Amérique, l'hémoglobine anormale est absente ou très rare.

En Amérique Centrale et en Amérique du Sud, l'incidence de cette maladie est la même qu'en Amérique du Nord

REPARTITION DES FREQUENCES DE L'Hbs à MADAGASCAR
d'après SAUGRAIN

Les chiffres expriment le taux du gène Hbs par 1000 habitants

(Noirs de Caracas = 10,7 %, Négroïdes du Brésil = 10,4 %, Panama = 14,3 % chez les Noirs, 12,2 % chez les Mulâtres).

Mais si le gène hémoglobine S se voit généralement chez les Noirs, la race blanche n'est pas épargnée, car le gène anormal existe chez les sujets autour de la Méditerrannée, en Sicile, en Grèce près du lac Copais, chez les Eti-Turcs.

Par ailleurs, la drépanocytose se rencontre dans les populations tribales de l'Inde, en Arabie du Sud, au Yémen et au Hadramut.

Une étude sur l'existence et la fréquence de l'hémoglobine S a été entreprise par J. SAUGRAIN à Madagascar. Il a utilisé la méthode de DALAND et CASTLE qui met en évidence la falciformation des hématies anormales sous l'action réductrice du méta-bisulfite de sodium en solution extemporanée à 2 %. Etant donné les causes d'erreurs qui s'attachent à cette méthode, les chiffres qu'il a trouvés sont probablement majorés et demandent à être vérifiés par une méthode plus précise, l'électrophorèse sur papier ou mieux l'électrophorèse au gel d'amidon.

Nous rapportons les résultats de ces analyses suivant les races dominantes dans l'Ile :

1) Races à dominante africaine :

a - Makoa : 5,9 %

b - Sakalava : 11,5 %

2) Races à dominante indo-arabe :

a - Antaimoro : 21,4 %

b - Antaisaka : 21,9 %

c - Bara : 17,4 %

3) Races à dominante asiatique :

a) Merina : 3 %

b) Betsileo : 5 %

La sicklémie est rare parmi les populations indo-mélanésiennes, originaires des plateaux. Elle est moindre sur la Côte Ouest où l'apport africain est accentué, que sur la Côte Centre et Sud-Est où les populations présentent une marque indo-arabe.

La sicklanémie paraît exceptionnelle à Madagascar.

Le gène hémoglobine C

En Afrique de l'Ouest, le point de fréquence le plus élevé en gène hémoglobine C est localisé au plateau Voltaïque : 8 à 13,7 % et même jusqu'à 28 % dans le Nord du Ghana.

L'hémoglobine C est inexistante à l'Est d'une ligne théorique allant du Golfe de Gabès au delta du Niger. Il semble que le Niger ait agi comme barrière à la population pour cette anomalie vers l'Est.

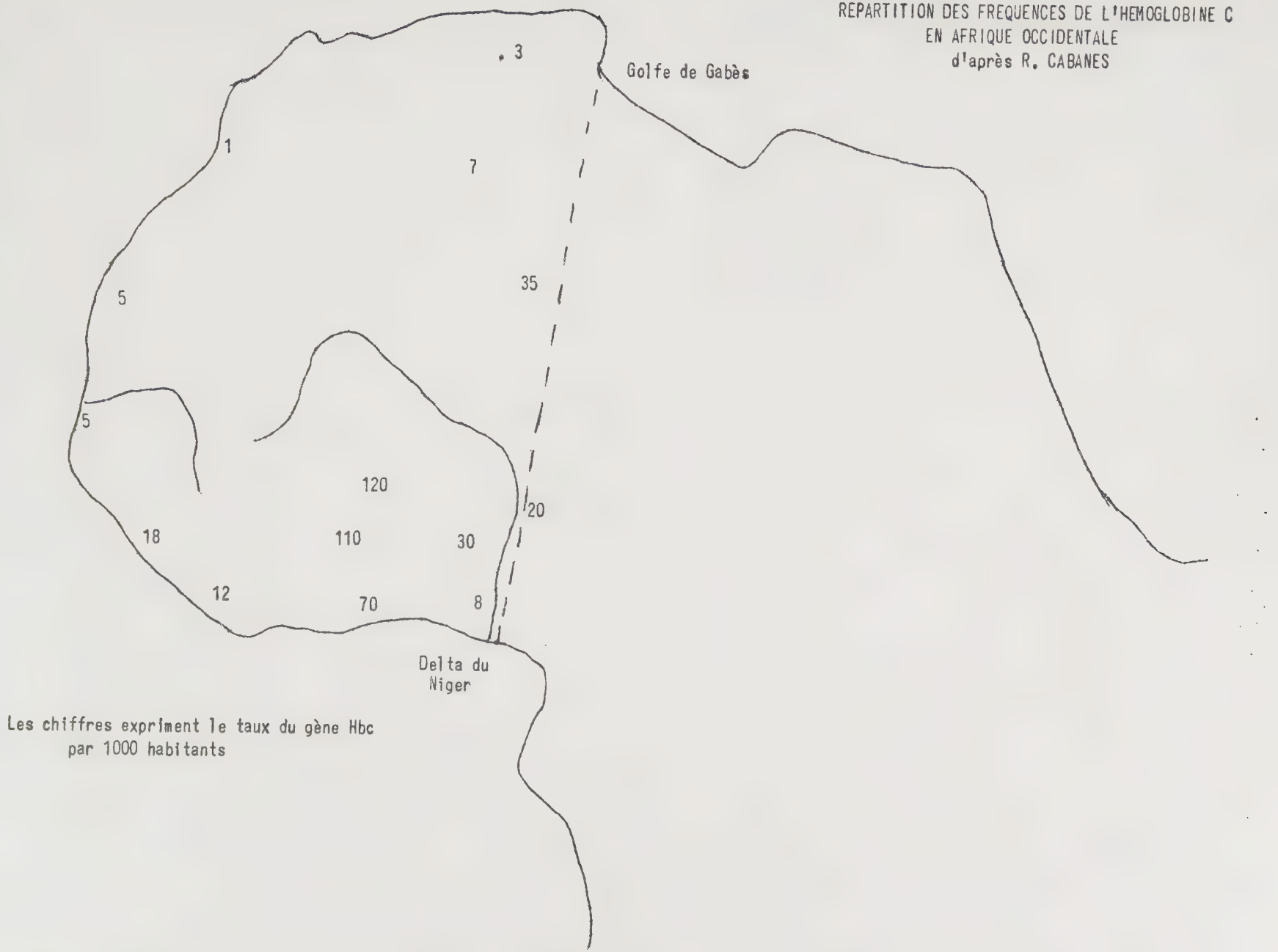
Elle est très rare en Afrique du Sud.

Des recherches au hasard sur des Noirs Américains ont donné un pourcentage de 2 à 3 %. Chez les Nègres Porto-Ricains une incidence de 1,3 % a été trouvée.

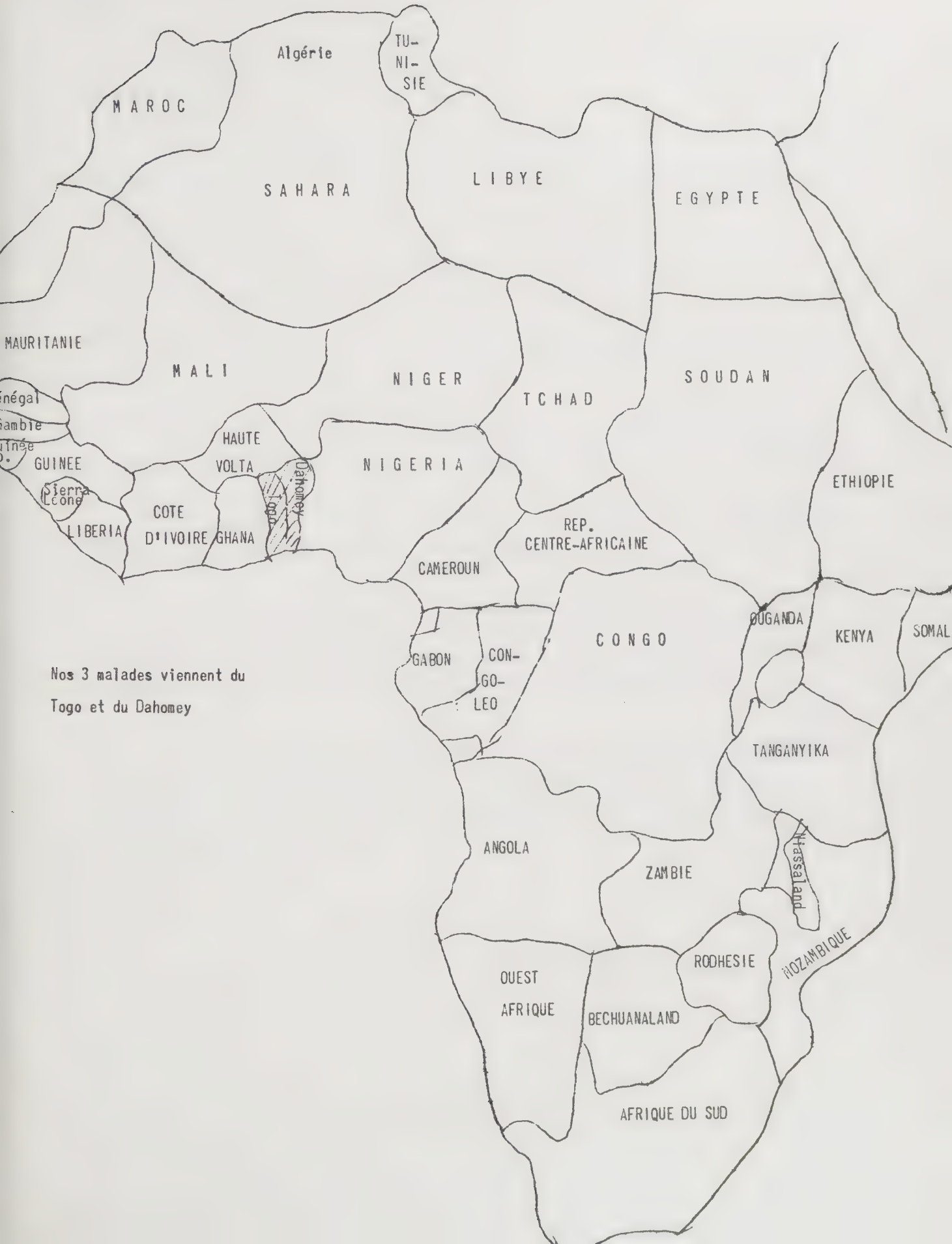
La Côte d'Or africaine semble être son point de départ. Toutefois, des cas sporadiques se sont présentés chez des Blancs de descendance israélienne et hollandaise.

L'étude de la fréquence comparée de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine C en Afrique Occidentale a donné les résultats suivants :

REPARTITION DES FREQUENCES DE L'HEMOGLOBINE C
EN AFRIQUE OCCIDENTALE
d'après R. CABANES



Les chiffres expriment le taux du gène Hbc
par 1000 habitants



Nos 3 malades viennent du
Togo et du Dahomey

a) fréquence très basse d'hémoglobine S et d'hémoglobine C- Afrique du Nord,

b) fréquence élevée d'hémoglobine S, très faible d'hémoglobine C : les populations de la zone Est de l'Afrique Occidentale,

c) haute fréquence d'hémoglobine C, fréquence moyenne d'hémoglobine S : le cercle Voltaïque,

d) fréquence moyenne d'hémoglobine S et d'hémoglobine C : le cercle du Haut Niger,

e) fréquence basse d'hémoglobine C et fréquence étalée d'hémoglobine S : le cercle Atlantique Occidental et le Sahara,

f) fréquence étalée moyenne d'hémoglobine S et d'hémoglobine C : le cercle Atlantique Oriental.

Nos 3 malades originaires du Niger et du Togo se trouvent dans le cercle Voltaïque à haute fréquence d'hémoglobine C avec une fréquence moyenne d'hémoglobine S.

Il n'est donc pas étonnant que leurs parents puissent avoir une hémoglobine AC et une hémoglobine AS. Dans leur descendance, une fois sur 4, un sujet se présente porteur d'une hémoglobine SC.

OBSERVATION N° 1

Mademoiselle D ... 21 ans, Elève Infirmière, originaire du Niger, est hospitalisée le 4 Décembre 1964 pour des douleurs abdominales et un syndrome subocclusif.

Les troubles actuels ont débuté depuis quelques heures, caractérisés par des douleurs abdominales importantes diffuses, sans localisation nette, survenant par intermittences et accompagnées de vomissements alimentaires et d'un arrêt incomplet des matières et des gaz.

A l'examen, l'abdomen est souple, non ballonné et la palpation révèle des douleurs périombilicales. Il n'y a pas de défense musculaire ni de contracture. La région vésiculaire n'est pas sensible et le foie est de volume normal et indolore. Aucune douleur lombaire spontanée ou provoquée.

Il existe une légère splénomégalie; en effet, on accroche avec les doigts le bord inférieur de la rate sous le rebord costal gauche. Le reste de l'examen ne présente rien de particulier.

La radiographie de l'abdomen, sans préparation, montre quelques niveaux hydroaériques.

Avec un traitement antispasmodique et sédatif, tout est rentré dans l'ordre au bout de 24 heures : les douleurs se sont apaisées rapidement et le syndrome subocclusif a disparu.

Daux jours plus tard, son coude droit est douloureux, tuméfié et chaud. La mobilisation provoque une vive douleur.

A l'examen général, l'attention est attirée par un raccourcissement du membre supérieur droit portant surtout sur le bras.

En effet, il est moins long de 10 cm par rapport au membre opposé. La tête humérale a complètement disparu et la cavité glénoïde est déformée. Les mouvements d'abduction sont gênés par l'ascension du fut huméral et il existe une légère amyotrophie du membre.

La radiographie de l'épaule montre une nécrose de la tête humérale droite.

L'étude des antécédents nous a alors appris qu'à partir de 6 mois, elle présentait des crises douloureuses articulaires à répétition, étiquetées "rhumatisme articulaire aigu".

L'épaule droite, en particulier, était tuméfiée et chaude. Au bout de plusieurs jours d'évolution, une collection purulente s'était constituée et son incision était suivie d'une guérison clinique définitive.

Pendant son enfance, elle a eu un ulcère de la jambe droite et des épis taxis fréquents. On note, par ailleurs, un épisode hématurique, des accès palustres et en Avril 1964, une tuberculose ganglionnaire para-trachéale et interbronchique droite.

Des douleurs sous-costales droites,irradiant vers l'omoplate, l'ont amenée, en Novembre 1964, à consulter un médecin qui a découvert une lithiase vésiculaire.

Ce contexte anamnestique et clinique est très évocateur d'une hémoglobinose, ce qui nous a incité à pratiquer des radiographies du reste du squelette qui ont montré les modifications suivantes :

1) Une déformation en diabolo des vertèbres, surtout importante au niveau des vertèbres dorsales, très caractéristiques au cours d'une drépanocytose.

2) Un épaississement de la corticale du 1/3 moyen des deux fémurs et des opacités trabéculo-nodulaires se projetant sur le 1/3 inférieur des deux fémurs, surtout à gauche.

3) Une diminution de la corticale du tibia ainsi qu'un élargissement de la cavité médullaire.

4) Des zones ostéo-porotiques avec des condensations discrètes sur le 1/3 moyen de la diaphyse fémorale droite.

5) Le Ier métatarsien droit est plus court que son homologue gauche.

Le crâne et le bassin sont normaux.

Les examens biologiques confirment et précisent cette hémoglobinose. Il existe :

- une anémie discrète à 3 500 000 avec anisocytose,
- la bilirubine libre est élevée à 15 mg,
- le fer sérique est de 42 γ.
- le taux des réticulocytes : 5 %,
- on note la présence de nombreuses hématies cibles, mais pas d'hématies falciformes,
- la résistance globulaire est augmentée (H1 = 4,2 HT = 2,1).

L'électrophorèse de l'hémoglobine sur gel d'amidon montre la présence de deux hémoglobines anormales S et C.

Il ne nous était pas possible de pratiquer ce même examen aux parents de la malade, mais celle-ci rapporte que son père, un oncle paternel et une soeur présentaient des douleurs articulaires fréquentes.

OBSERVATION N° 2

Monsieur A .... 22 ans, Togolais, chez qui on note dans les antécédents deux hématémèses : la première à l'âge de 10 ans, la deuxième en 1959 et dont l'étiologie est restée mystérieuse.

Il n'y a jamais eu de syndrome abdominal douloureux, jamais d'arthralgie ni d'hématurie.

Quelques jours avant son entrée à l'Hôpital de l'Université de Paris, le 17 Janvier 1963, il présentait un état vertigineux et des céphalées importantes généralisées.

A l'examen, on est en présence d'un malade anémié, très fatigué. La pâleur des conjonctives et des téguments est évidente. Mais il n'y a ni ictère, ni purpura. La tension artérielle est de : 11,5/7, le pouls 100 et la température : 37°4.

Le foie est normal ainsi que la rate. Les selles émises quelques jours plus tard sont noires.

La numération formule montre une anémie à 2 300 000 avec 11 000 leucocytes dont 78 % de polynucléaires neutrophiles. Valeur globulaire : 0,45 %. La vitesse de sédimentation est de 1 cm à la première heure et 4 cm à la deuxième heure. La numération des plaquettes : 200 000 par mm3. Bilirubinémie : 10 mg‰. Le fer sérique est bas à 40 γ . La recherche de sang dans les selles est positive. Cette anémie hypochrome hyposidérémique a nécessité la transfusion de culots globulaires.

Au cours de son hospitalisation, il est apparu une hématémèse importante, précédée d'un épisode douloureux abdominal diffus. L'examen montre un état de choc avec une tension artérielle à 8/4, un pouls à 140 et une dyspnée superficielle.

Les douleurs abdominales se sont accentuées dans la journée rendant la palpation abdominale extrêmement difficile. Mais il ne semble pas y avoir de réaction péritonéale. Ce tableau s'accompagne d'une pâleur extrême et d'une soif intense.

Au bout de 24 heures, les douleurs abdominales ont disparu et l'abdomen est complètement souple. Entre ces deux hémorragies digestives est apparue une splénomégalie discrète.

D'autres hémorragies digestives se sont produites par la suite à quelques mois d'intervalles, se révélant par un moelena, des signes de choc et une anémie des conjonctives et des téguments.

Le 5 Novembre 1964, le malade est venu à la consultation de l'Hôpital pour une crise douloureuse paroxystique abdominale. Les douleurs ont débuté dans la région péri-ombilicale et se sont localisées dans la zone sous-hépatique droite. Il n'y a aucune irradiation. Pas de troubles du transit, pas de fièvre. Aucun signe d'hémorragie digestive n'a été observé.

L'étiologie de cette hémorragie digestive a posé de sérieux problèmes et des examens radiologiques et biologiques ont été pratiqués :

1) les radiographies de l'oesophage sont normales (pas de varices oesophagiennes, en particulier) celles de l'estomac et du duodénum ne montrent ni lésion ulcéreuse, ni hernie hiatale.

2) Le gastroscopie faite dans le Service du Pr. Ch.DEBRAY ne donne pas d'explication gastroscopique à l'hématémèse présentée par le malade : la muqueuse est de teinte normale. Pas de varices gastroscopiquement visibles. Ce qui élimine les tumeurs bénignes, les angiomes qui peuvent passer inaperçus sur les radiographies de l'estomac s'ils sont de petite taille.

Il en est de même des gastroduodénites hémorragiques dont les signes radiologiques sont peu explicites, discutables ou inexistants et que, seule, la gastrocopie aurait pu montrer.

3) Une splenoportographie pratiquée par le Dr MICHON.

La pression intra-splénique est normale : 9 à 10 cm d'eau. L'axe spléno-portal est libre. Il n'existe aucun reflux anormal. La ramure hépatique est normale.

Cette splénoportographie normale, jointe aux résultats des radiographies de l'oesophage et de la gastroscopie, permet d'éliminer les cirrhoses du foie, certaines anomalies congénitales de sténose portale qui expliqueraient certaines hématémèses de l'enfance ou de l'adolescence et le syndrome de CRUVEILHIER-BRUMGARTEN.

D'autres radiographies de l'estomac, un transit du grêle complété par un lavement baryté ont été refaits et sont restés normaux.

Les tests hépatiques effectués sont normaux : transaminases SGOT-50U et SGPT : 35 U - Bilirubine : 14 mg. - Phosphatases alcalines : 3 UB - Taux de prothrombine : 100 % - Mac Lagan : 4 UV - Hanger : + Electrophorèse des protides : albumine : 55 % - α_1 : 6 % α_2 : 8 % β : 14 % γ : 17 %

Il n'existe pas de troubles de la crase sanguine : TS : 2 minutes - TC : 6 minutes 45 - le thromboelasto-gramme est normal.

Etude de l'hémoglobine : Il y a une falciformation des hématies au méta-bisulfite. L'électrophorèse sur papier révélait l'existence d'hémoglobine A et de deux hémoglobines anormales plus lentes.

La chro omatographie sur amberlite à pH = 6 a précisé la présence d'hémoglobines A, S et C.

Il n'est pas possible de rattacher cette hémorragie digestive à ses causes principales : causes oeso-gastro-duodénales, hypertension portale de toute étiologie. D'autre part, on connait la fréquence des infarctus au cours de l'hémoglobinose SC. Il est donc vraisemblable que cette hémorragie est due à un infarctus par falciformation des hématies au niveau des vaisseaux gastriques ou intestinales.

Un bilan radiologique osseux de cette hémoglobinose SC était entrepris et ne montrait que des anomalies discrètes :

- une lacune polycyclique à contours denses au niveau de la métaphyse du tibia droit,

- de petites altérations arthrosiques des deux genoux localisées sur les épines tibiales,

- une arthrose polaire supérieure de l'articulation coxo-fémorale droite,

- le reste du squelette est normal.

OBSERVATION N° 3

Madame H. LOUISE, 26 ans, originaire du Togo, élève assistance sociale, entre dans le Service le 22 Mars 1966, transférée du Service de la Maternité.

Après une grossesse sans incidents, la malade a présenté, une semaine avant son accouchement, des crises douloureuses osseuses au niveau des deux bras et des cuisses et, trois jours plus tard, des arthralagies importantes au niveau des genoux et des épaules. Ces douleurs sont continues et s'accentuent dans la journée. Elles ne s'accompagnent d'aucun signe inflammatoire, sont peu calmées par la prise d'aspirine et réveillent souvent la malade dans la nuit.

L'accouchement s'est passé normalement le 11 Mars 1966. La malade a donné naissance à un enfant à terme, du sexe masculin pesant 3 kg 650. Mais le lendemain, en voulant marcher la malade tombait et avait perdu connaissance.

A ce moment, l'examen clinique a montré une malade pâle, se plaignant de fatigue importante, de sensation de vertiges et de douleurs au niveau des jambes.

La température oscille depuis quelques jours entre 37°7 et 38° et ébauche une ascension progressive.

L'examen cardio-pulmonaire est normal mais le pouls s'accélère à 120/minute.

La tension arterielle est de 10,5/7 et on ne note pas de chute tensionnelle par rapport aux chiffres antérieurs.

Aucune anomalie à l'examen de l'abdomen; la foie, non douloureux, ne déborde pas le rebord costal et la rate n'est pas palpable. Le reste de l'examen est normal.

Des examens complémentaires sont demandés et ont montré les résultats suivants :

- une anémie à 2 240 000 globules rouges
- une hyperleucocytose à 29 000
- une formule sanguine avec 78 % de polynucléaires neutrophiles, 6 % de petits lymphocytes, 4 % de grands lymphocytes et 4 % de monocytes, 2 myelocytes neutrophiles, 6 métamyélocytes; par ailleurs, polychromatophilie, anisochromie, anisocytose et présence de cellules cibles.

Bilirubine totale : 32 mg o/oo dont 5 mg de bilirubine libra.

- Urée : 1,20 g o/oo
- Acide urique : 125 mg o/oo
- Calcémie : 102 mg o/oo
- Protides totaux : 70 g o/oo
- Electrophorèse des protides :

  Albumine : 29 % , α_1 = 0 %, α_2 = 10 %

  β = 19 % et γ globulines : 33 %

  Hémoglobine : 55 % soit 8,36 g o/oo

  Vitesse de sédimentation : 10/16

  Tests hépatiques : Transaminases : SGOT = 215 U

  SGPT = 80U Cholestérol total : 1,53 g o/oo

  Kuenkel zinc : 25 UV - Fer sérique : 66 γ

  Taux de prothrombine : 100 %

Présence d'urobiline dans les urines

Recherche d'hématozoaires négative

Waaler Rose et Latex : négatifs

Test de Coombs indirect : négatif

Résistance globulaire : HI = 3,6 HT = 1,8

- Electrophorèse de l'hémoglobine : Il a été décelé une hémoglobine S et C mais pas d'hémoglobine normale.

Il s'agit donc d'une jeune Noire, double hétérozygote SC qui, le lendemain de son accouchement, a fait une anémie hémolytique importante à 2 240 000 hématies avec hyperbilirubinémie à 32 mg o/oo dont 5 mg de bilirubine libre.

La constatation de ce double hétérozygotisme SC nous a incité à préciser les antécédents pathologiques de la malade et de sa famille.

C'est ainsi qu'on a pu savoir que la malade présentait depuis l'âge de 6 ans, et pendant 3 ans, un gonflement inflammatoire soit au niveau de l'articulation métatarsophalagienne du pied gauche, soit au niveau de la main droite, nécessitant une incision qui évacuait un liquide purulent.

Jusqu'à l'âge de 18 ans, elle se plaignait, à plusieurs reprises, de douleurs intermittentes au niveau des pieds et des bras.

Mais les radiographies du squelette ne montrent pas d'altérations ostéo-articulaires majeures.

En Mai 1964, la malade était hospitalisée à STRASBOURG pour des douleurs épigastriques et abdominales diffuses s'accompagnant de vomissements.

L'examen clinique a objectivé une douleur de la région cholédoco-duodénale à la palpation abdominale. Le reste de l'examen était normal.

Aux examens complémentaires, on notait les résultats suivants : vitesse de sédimentaiton normale, hémogramme normal, en particulier pas d'anémie. Le tubage gastrique est normal, la recherche de parasites négative. Aucune anomalie de la cholécystographie, du lavement baryté et du transit gastro-duodénal. Il y avait une pyurie, mais l'urographie intra-veineuse ne montrait pas de lésions pyélocalicielles.

La recherche d'une hémoglobine anormale n'a pas été pratiquée.

L'étude des antécédents familiaux révèle que son père souffrait de douleurs au niveau des genoux et des épaules et mourut à l'âge de 61 ans après des crises douloureuses de la région splénique. Elle a 5 frères bien portants et 3 soeurs dont la plus jeune présente également des arthralgies. Une tante paternelle souffrait constamment d'arthralgie des genoux.

COMMENTAIRES

Ces trois observations illustrent chacune d'une façon différente les multiples aspects symptomatologiques de l'hémoglobinose SC.

La première observation se signale par la richesse de ses manifestations cliniques qui rappellent celle de la sicklanémie.

L'anémie est chronique et relativement discrète. Le chiffre des globules rouges oscille autour de 3 500 000. C'est une anémie hémolytique qu'objective la présence de bilirubine libre élevée (15 mg).

La réticulocytose est d'un niveau modéré (5 %) car la régénération médullaire est probablement gênée par l'hyposidérémie à 42 γ (7).

Contrairement aux autres anémies hémolytiques, dans l'hémoglobinose SC, comme dans la sicklanémie, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est augmentée. Et ce phénomène a été marqué chez notre malade.

On retrouve également certaines complications de l'anémie hémolytique. L'ulcère de jambe est apparu dans l'enfance et notre malade n'en porte plus que les cicatrices indélébiles hyperpigmentées. La lithiase vésiculaire que l'on voit également dans la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD s'était manifestéepar une crise douloureuse de l'hypocondre droit qui amenait à pratiquer des radiographies de la région vésiculaire montrant les images de calculs.

Pailleurs, elle présente une splénomégalie modérée que l'on n'observe pas dans la sicklanémie après la 15e année, à partir de laquelle il existe plutôt une rate petite rétractée. cicatritielle par infarctus successifs.

Elle n'a jamais eu de crises paroxystiques de déglobulisation. Mais, par contre, elle a présenté une crise abdominale aigüe pseudo-occlusive qui a cédé spontanément sans traitement. Cette crise serait déterminée par des infarctus vasculaires au niveau de la circulation mésentérique. Une tentative chirurgicale, dans ces cas, est toujours catastrophique à cause de l'anoxie au cours de l'anesthésie, provoquant la falciformation des hématies. L'abstention de toute intervention doit donc être de règle.

Mais les anomalies les plus caractéristiques sont les modifications osseuses qui relèvent de deux mécanismes.

Les unes sont liées à l'anémie hémolytique et sont dues au développement intense de la moelle osseuse.

Elles portent chez notre malade sur les corps vértébraux dont l'aspect en diabolo appartient en propre à la sicklanémie et sur les os longs qui montrent des zones ostéoporotiques avec des condensations discrètes au niveau du 1/3 moyen de la diaphyse fémorale droite, et une diminution de la corticale du tibia ainsi qu'un élargissement de la cavité médullaire. Au niveau des deux fémurs, il existe plutôt un épaississement de la corticale avec rétrécissement de la médullaire.

Ceci serait le résultat de la nécrose osseuse avec périostite réactionnelle importante.

Les altérations ostéo-articulaires d'origine hématovasculaire revêtent une allure aigüe, subaigüe ou chronique.

Il est probable que c'est la répétition de microthromboses dans une même région osseuse ou ostéo-articulaire qui est à l'origine de ces lésions.

Chez notre malade, la nécrose de la tête humérale droite est apparue vers l'âge de six mois. La radiographie met en évidence une lyse partielle de la tête épiphysaire.

Cette nécrose est probablement aseptique primitivement.

D'ailleurs, la ponction de ces tuméfactions articulaires ne retirait qu'un liquide rougeâtre stérile. Mais la surinfection articulaire est également possible et survient fréquemment chez ces malades qui ont une tendance très accusée aux complications infectieuses.

Nous ignorons, dans notre observation, le germe en cause, mais l'on suppose que la surinfection est due soit aux salmonelles, soit au staphylocoque.

Toute la variété de lésions du squelette qui ont été décrites chez les malades sicklanémiques se retrouve donc chez notre malade. Selon VANDEPITTE, la nécrose de la tête fémorale ou humérale et la coxite à salmonelles, chez les Noirs, sont si fréquentes qu'elles peuvent être considérées comme pathognomoniques de l'hémoglobinose S.

Si la première observation nous a donné l'occasion d'étudier la riche symptomatologie de l'hémoglobinose SC, notre deuxième observation est plutôt un problème de diagnostics.

Il s'agit de savoir si cette hémorragie intestinale peut être rattachée à l'hémoglobinose. Mais la confirmation diagnostique ne peut être faite qu'après élimination des principales maladies susceptibles de donner des hématémèses et moelena.

Ce qui nous a amené à pratiquer des examens complémentaires multiples. L'origine oesophagienne, gastrique ou duodénale a été écartée sur la normalité des résultats du transit gastro-duodénal et de la gastroscopie. La splénoportographie est normale et permet d'éliminer les affections pouvant provoquer une hypertension portale (cirrhose du foie, syndrome de Banti, etc ...) Par ailleurs, l'exploration fonctionnelle hépatique est normale et il n'existe pas de troubles de la crase sanguine.

S'agit-il d'une hémorragie cryptogénétique non décelée par les moyens d'exploration habituelle ou d'une complication de l'hémoglobinose elle-même.

Nous savons que l'hématémèse peut survenir au cours d'une thrombose, qu'elle soit néoplasique ou inflammatoire, qu'elle intéresse le tronc porte lui-même, la splénique ou encore la coronaire stomachique ou la grande mésaraïque qui drainent chacune un segment gastrique. Parfois, c'est une thrombophlébite multiple et parcellaire des racines du tronc de la veine splénique, qui fut décrite par ROMMELAERE.

L'extension retrograde de la thrombose vers les racines des gros troncs veineux semble fréquente : elle va déterminer une hémorragie par infarctus de la paroi gastrique. Enfin, la thrombose peut survenir d'emblée au niveau des veinules intra-pariétales gastriques.

Toutes ces thromboses peuvent relever de causes avérées, gastriques, hépatiques spléniques, pancréatiques, péritonéales; la thrombose constitue, en fait, le mécanisme de production des gastrorragies commun à ces diverses affections. Mais ces thromboses peuvent aussi être primitives.(20)

Etant donné la fréquence des accidents thrombotiques viscéraux au cours de l'hémoglobinose SC, il est donc vraisemblable que cette hémorragie digestive est due à l'infarctus

des vaisseaux gastriques par falciformation des hématies.

Il est probable qu'il s'agit là d'un phénomène exceptionnel au cours de l'évolution d'une hémoglobinose SC car nous n'en avons pas retrouvé dans la littérature. Il ne demeure pas moins que, devant une gastrorragie sans causes apparentes, on devrait penser à rechercher une anomalie hémoglobinique qui peut en être l'origine.

La grossesse est fertile en incidents chez les femmes porteuses d'une hémoglobinose SC comme l'ont montré, les premiers, SMITH et CONLEY.

Chez notre troisième malade, les derniers jours de la grossesse sont marqués par des arthralgies et des douleurs osseuses importantes au niveau des membres.

Puis il est apparu, le lendemain de l'accouchement, une altération de l'état général, une ascension thermique . Les examens pratiqués alors montraient une aménie à 2 240 000, une hyperleucocytose à 29 000 dont 78 % de polynucléaires neutrophiles, une azotémie à 1,2 g o/oo.

Ce tableau clinique et biologique fait évoquer le diagnostic de septicémie du post-partum motivant un traitement anti-infectieux.

Mais les hémocultures sont restées négatives, bien que ce résultat puisse être imputé en partie aux antibiotiques que la malade a reçus avant son admission à l'Hôpital.

En replaçant ces signes dans le contexte clinique d'une hémoglobinose SC, on se rend compte qu'il est aisé de les rattacher à cette maladie.

L'anémie marquée, jointe à une érythroblastose médullaire importante, une urobilinurie et une réticulocytose à 3,5 % est en faveur d'une hémolyse aigüe rencontrée souvent chez ces malades pendant les derniers mois de la grossesse ou les premiers jours du post-partum.

Le taux de bilirubine libre, même faible (5 mg %) constitue un argument supplémentaire.

L'hyperleucocytose est habituelle au cours d'un accident aigu de l'hémoglobinose S. Elle peut être très marquée dans certains cas.

L'hyperbilirubinémie directe est souvent observée pendant les crises, simulant une obstruction extra-hépatique.

Chez notre malade, il existe manifestement une atteinte hépatique objectivée par l'hyperbilirubinémie à 27 mg% et l'augmentation du taux des transaminases (SGOT : 215 U SGPT : 80U).

Mais la physiopathologie de ce dysfonctionnement hépatique dans les anémies à cellules falciformes n'est pas élucidée. Les résultats des tests hépatiques sont fréquemment anormaux, quoiqu'il n'y ait pas de liens très clairs entre l'importance de l'anémie, l'âge du malade ou l'hémolyse. De nombreuses investigations ont attribué ce dysfonctionnement hépatique aux cellules falciformes intra-vasculaires obstruant et supprimant l'intégrité vasculaire et provoquant secondairement une anoxie hépatique (21).

L'hyperbilirubinémie serait le résultat de la formation augmentée et de l'excrétion hépatique diminuée du pigment biliaire. La diminution de l'excrétion urinaire des pigments peut aussi jouer un rôle.

Il existe souvent, comme dans notre cas (azotémie 1,20 g %), une atteinte rénale au cours d'un accident aigu de l'hémoglobinose S. On rapporte des cas d'hyposthénurie ou d'isosthénurie comme chez le malade observé par KLION F.M. et COLL. Ces auteurs ont remarqué plus particulièrement à l'autopsie, des sequelles d'infarctus au niveau des reins.

Comme l'on voit dans nos trois observations, la plupart des altérations organiques, au cours de l'hémoglobinose SC, s'explique par l'infarctus des cellules falciformes au niveau des différents organes.

C O N C L U S I O N S

L'étude de trois observations d'hémoglobinose SC permet de souligner le polymorphisme clinique de cette affection et les difficultés de diagnostic qu'elle peut soulever.

La première observation illustre la multiplicité des manifestations cliniques et montre, en particulier, combien peuvent être importantes les altérations osseuses compromettant éventuellement l'avenir fonctionnel.

La seconde observation permet de discuter le rôle de l'affection dans la genèse d'hémorragies digestives hautes, rôle aisément concevable par un mécanisme de thrombose vasculaire.

La troisième observation met en évidence le danger que court une femme enceinte atteinte de cette hémoglobinopathie lors de la fin de la grossesse et de l'accouchement; elle fournit, en outre, l'occasion de discuter la responsabilité de l'affection à l'origine de certains désordres hépatiques et rénaux.

L'hémoglobinose SC qui doit être systématiquement évoquée devant diverses manifestations pathologiques inexpliquées survenant chez un Noir, reste dépourvue de thérapeutiques autres que symptomatiques. Il importe donc de s'efforcer d'en limiter la fréquence par le dépistage d'anomalies hémoglobiniques latentes avant la procréation et par l'information des populations exposées.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

==========

1. GAJDOS A.
La composition chimique des hémoglobines normales et anormales - La Presse Médicale - 1303 - 1308 - 2 Mai 1964.

2. WORMS R., CLAY R. et LEGUEN J.
Un cas de drépanocytose révélée par une ostéo-arthropathie coxo-fémorale. - Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 833-839 - 113 e année.

3. BLOCH-MICHEL M., CAUCHOIX J. et BENOIST M.
Drépanocytose révélée par une coxopathie 840-841 - 22 et 29 Juin 1962 - Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

4. LAMY M., FREZAL, JOS J. et de GROUCHY J.
Les lésions osseuses de la drépanocytose - Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris - 842 - 845 - 22 et 29 Juin 1962.

5. FREJAL J., REY J. et LAMY M.
Le contrôle génétique de l'hémoglobinosynthèse Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris - 847-857 - 29 Juin 1962.

6. ROSA J.
Acquisitions récentes concernant les hémoglobines anormales - Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris - 868-876 - 29 Juin 1962.

7. NAJEAN Y. et DRESCH C.
Physiologie de l'hémolyse - La Revue du Praticien 2989-2994 - 11 Septembre 1965.

8. de TRAVERSE P.M. et COQUELET M.L. -
Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques- La Revue du Praticien - 2997-2997 - 11 Septembre 1965.

9. BERNARD J.
Etude clinique générale des anémies hémolytiques congénitales. La Revue du Praticien 3015-3023 - 1965.

10. BRUMPT L. et BEN RACHID S.
Les hémoglobinopathies. La Revue du Praticien 3073 - 3083 - 1965.

11. BOUKHRIS R.
A propos de 2 cas d'hémoglobinose SC observés à Tunis - Thèse Paris 1965.

12. BESANCON J. CORNET A., de TRAVERSE P.M., LE PARCO F., COQUELET M.L. et GUERRE J.
Syndrome abdominal aigu d'une hémoglobinose SC. Presse Médicale 1833-1836 - 1963 n°39.

13. BRUMPT L., LACOURBE R., ABIVEN
Un cas d'hémoglobinose pathologique chez une Guadeloupéenne doublement hétérozygote SC. Société de Pathologie Exotique - 13 Mars 1957.

14. SAUGRAIN J.
Nouvelles recherches sur la drépanocytose à Madagascar. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique - 22 Mai 1957.

15. GIRAUD P., BERNARD R., ORSINI A. et PINSARD N.
Dyshémoglobinoses S et C associées et pneumopathies récidivantes - Marseille Médical 551-556 n° 7 1962.

16. VANDEPITTE J. et COLART J.
Un cas de syndrome falciforme dû à l'interaction de 2 hémoglobines anormales C et S - Annales de la Société belge de Médecine Tropicale 457-464 - 1965.

17. PIETERS G. et LAMBOTTE C.
La pathologie chirurgicale de la sicklanémie - A symposium organised by the Council for international organisations of medical Sciences UNESCO à WHO - 257-283.

18. CABANNES R.
Répartition des hémoglobinoses dans la partie Ouest du Continent Africain.
A symposium organized by the Council for international organisations of medical Sciences UNESCO & WHO _ 411-434.

19. WINTROBE MM.
Clinical Hematology - 668-695.

20. DUBARRY J.J. et PENE P.
Physiopathologie et étiologie des grandes hématémèses - La Revue du Praticien 1829-1843-1952.

21. KLION F.M.,WEINER M.S., SCHAFFNER Ch., BAND F.
Cholestasis in sickle celleAnemia
American Journal of Medecine 829-832.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

I - Structure de l'hémoglobine normale et anormale. Contrôle génétique de l'hémoglobinosynthèse..... 2

II - Clinique 10

III - Répartition géographique 23

IV - Observations personnelles 28

V - Commentaires 40

CONCLUSIONS 47

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90